FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N° 683

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole MEZAIZE

Externe des Hôpitaux de Rouen

Née le 14 Janvier 1938, à Rouen (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Etude comparée de deux associations de barbituriques en prémédication anesthésique

Président : M. VOURC'H, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole MEZAIZE

Externe des Hôpitaux de Rouen

Née le 14 Janvier 1938, à Rouen (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Etude comparée de deux associations de barbituriques en prémédication anesthésique

Président : M. VOURC'H, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
à titre personnel.	Cabrol (Ch.)
—	Olivier (G.)
Anatomie et Cytologie path.	Delarue (J.)
à titre personnel.	Nezelof (Ch.)
—	Orcel (L.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Desgrez (P.)
—	Polonovski (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
à titre personnel.	Cartier (P.)
—	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	
à titre personnel.	Bourlière (F.)
—	Hartmann (L.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Djourno (A.)
—	Dognon (A.)
à titre personnel.	Kellershohn (L.)
—	Gougerot (L.)
—	Roucayrol (J.-Cl.)

	MM.
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histologie et Embryologie.	Coujard (R.)
—	Tuchmann-Duplessis (H.)
à titre personnel.	Racadot (J.)
Microbiologie	Fasquelle (R.)
Bactériologie et Virologie.	Tournier (P.)
à titre personnel.	Barbier (P.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
à titre personnel.	Lœper (J.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Malmejac (J.)
—	Parrot (J.)
à titre personnel.	Dejours (P.)
Physiologie et biolog. appl. aux sports	Scherrer (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale	Fauvert (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	Coury (Ch.)
Hygiène et Médecine prév.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie médicale	Buge (A.)
—	Bricaire (H.)
—	Cornet (A.)
—	Housset (E.)
—	Laroche (Cl.)
à titre personnel.	Azerad (E.)
—	Bour (H.)
Pathologie médicale à titre personnel	
—	Brocard (H.)
—	Caroli (J.)
—	Facquet (J.)
—	Lambling (A.)
—	Launay (Cl.)
—	Payet (M.)
—	Perrault (M.)
—	Siguier (F.)
—	Worms (R.)
—	Bouvier (J.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et Thér. géné.	Maurice (P.)
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	Marche (J.)

Chaires de Cliniques :

MM.

Cliniques :
— cardiol. (Boucicaut) .. Lenègre (J.)
— cardiol. (Broussais) .. Soulié (P.)
— dermatol. (Saint-Louis). Duperrat (F.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . Degos (R.)
— endocrinolog. (Pitié) .. Decourt (J.)
— malad. infect. (Claude-Bernard) ..... Mollaret (P.)
à titre personnel. Bastin (R.)
— malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne). Delay (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie) ..... Pichot (P.)
— malad. du système nerveux (Salpêtrière) .... Castaigne (P.)
— neurolog. (Salpêtrière) . Garcin (R.)
à titre personnel. Lhermitte (F.)
— neuro-psychiatrie infant. (Salpêtrière) ..... Michaux (L.)
— maladies du sang (Broussais) ..... Bernard (J.)
à titre person. (hématol.) André (R.)
— — Bousser (J.)
— — Dreyfus (B.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Péquignot (H.) - *Hôtel-Dieu :* Barıety (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.); Conte (M.); Kourilsky (R.).
— médicale propédeutique (Broussais) ..... Justin-Besançon (L.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... Lemaire (A.)
— Séméiologie médicales (Antoine-Chantin) .... Domart (A.)
Séméiol. méd. (Lariboisière) Bouvrain (Y.)
— (Pitié) ..... Rambert (P.)
— (Rothschild). Wolfromm (R.)

Cliniques :
— d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) .... Debray (Ch.)
à titre personnel. Giberton (A.)

MM.

Cliniques :
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu) ..... Derot (M.)
— néphrologique (Necker). Hamburger (J.)
à titre personnel. Richet (G.)
— Crosnier (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades) ..... Royer (P.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades) .... Mozziconacci (P.)
— médicale infantile et de pédiat. sociale (Enfants-Malades) ..... Marie (J.)
— pédiatrie (Trousseau) . Brissaud (H.)
à titre personnel. Lesobre (R.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) Thieffry (S.)
Hygiène et Clinique de la 1re enfance (Trousseau) Laplane (R.)
à titre personnel. Polonovski (Cl.)

Cliniques :
— pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... Brouet (G.)
à titre personnel. Kreis (B.)
— Meyer (A.)
— rééducation motrice ... Grossiord (A.)
Electroradiologie ..... Ledoux-Lebard (M.)
— ..... Lefebvre (J.)
Radiologie médicale ..... Desgrez (H.)
à titre personnel. Fischgold (H.)
— Tubiana (M.)
— Cherigie (E.)

Cliniques :
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) .... Delbarre (F.)
— rhumatol. (Lariboisière). Sèze (S. de)
— toxicologique (Fernand-Widal) ..... Gaultier (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... Vourc'h (G.)
Pathologie chirurgicale ... Laurence (G.)
— ... Kuss (R.)
— ... N...

Path. chirur. à titre person. Ramadier (J.)
Physiologie et path. obstét. Morin (P.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . Monsaingeon (A.)

Chaires de Cliniques :

Cliniques :
— carcinolog. (Gustave-Roussy) ..... Denoix (P.)
— carcinologique chirurg. (Necker) ..... Redon (H.)
à titre personnel. Bréhant (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.); Baumann (J.) - *Cochin :* Léger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).
— thérap. chirur. (Vaugirard) ..... Roux (M.)

Séméiologie et Clinique chirurg. (Broussais) .... Poilleux (F.)
Séméiologie et Clinique chirurg. (Saint-Louis) .. Debeyre (J.)

Cliniques :
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin) ... Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch) .... Padovani (P.)

	MM.
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
à titre personnel.	Chigot (P.-L.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
à titre personnel.	Gaudart d'Allaines (Cl. de)
— chir. et gynéc. (Broca).	Huguier (J.)

	MM.
— obstétric. (Baudelocque).	Lepage (F.)
— — (Saint-Antoine).	Merger (R.)
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié).	David (M.)
à titre personnel.	Lebeau (J.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Brégeat (P.)
— — (Hôtel-Dieu).	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Cernea (P.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— — (Necker) ..	Couvelaire (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	Gillot (Cl.)
Anatomie pathologique ...	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Bactériologie	Le Minor (L.)
Biochimie médicale : Cartier (P.); Gonnard (P.); Nordmann (J.).	
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie : Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.).	
Hygiène : Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.).	
Médecine légale : Ceccal (P.); Hadengue (A.); Fournier (E.).	
Médecine générale	Aussannaire (M.)
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale : Coursaget (J.); Gremy (F.) Pellerin (P.).	
Physiologie : Durand (J.); Girard (Fr.); Hugelin (A.).	
Stomatologie	Chaput (Mme A.)
Pharmacologie	Schmitt (H.)

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Pathologie chirurgicale ..... M. Rudler (J.) *pr. s. ch.*

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	Moricard (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	Schwartz (D.)
Néphrologie	Maxwell (M.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mme Forget (F.), Mlles Dumaitre (P.); Laurent (H.); Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mme Contet (J.); Mlles Durozoy (M.-F.); Roberge (D.); Le Quang Linh (G.); Reuge (M.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Guy VOURC'H

Professeur de la Chaire d'Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous lui exprimons notre très déférente gratitude.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOLIS

Professeur Agrégé d'Anesthésie
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui a inspiré et dirigé notre travail et nous a enseigné l'anesthésie-réanimation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très grande reconnaissance.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur P. JOUANNEAU

Professeur de Clinique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Rouen

Qui nous a accueilli dans son Service et nous a permis la réalisation de ce travail.

Nous lui exprimons notre très respectueuse gratitude.

A Madame le Professeur L. DELEGUE

Professeur Agrégé d'Anesthésie
à la Faculté de Médecine de Rouen

Qui nous a honoré de sa confiance.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

Introduction

Il est inutile de rappeler le rôle de la prémédication en anesthésie et l'importance pour le malade d'arriver en salle d'opération calme et détendu. Pour ce faire, il est indispensable que le malade ait passé une bonne nuit la veille de l'intervention.

Dans ce but, la plupart du temps, l'anesthésiste prescrit un barbiturique, sous forme de comprimés ou de suppositoires, la veille au soir de l'intervention.

L'objet de cette thèse est de comparer les actions de deux associations de barbituriques, sous forme de comprimés, en prémédication.

L'une est constituée d'amobarbital ou isoamyl-5 éthyl-5 malonylurée 0,05 g et de sécobarbital ou allyl-5 (méthyl-1 butyl)-5 malonylurée 0,07 g.

L'autre est constituée de vinbarbital ou éthyl-5 (méthyl-1 butényl-1)-5 malonylurée 0,10 g et de sécobarbital ou allyl-5 (méthyl-1 butyl)-5 malonylurée 0,05 g.

L'amobarbital et le sécobarbital étant des barbituriques connus de longue date, l'originalité réside dans l'introduction du vinbarbital, barbiturique moins connu, sur lequel porte plus spécialement notre étude.

PLAN DES DIFFÉRENTES PARTIES DE CETTE THÈSE

I — Rappel pharmacologique (amobarbital, sécobarbital, vinbarbital).

II — Rappel des études cliniques déjà réalisées avec l'association sécobarbital-vinbarbital.

III — Etude portant sur 43 cas en double aveugle des associations de barbituriques précitées, complétée d'une étude sur 10 cas de l'association sécobarbital-vinbarbital.

Conclusions.

I - Rappel pharmacologique

Nous rappellerons brièvement les propriétés pharmacologiques des différents constituants des deux produits que nous envisageons d'étudier, à savoir :

1) Le Binoctal, composé de :
   — amobarbital ..... 0,05 g
   — sécobarbital ..... 0,07 g

2) Le Sonuctane, composé de :
   — sécobarbital ..... 0,05 g
   — vinbarbital ..... 0,10 g

I. — AMOBARBITAL

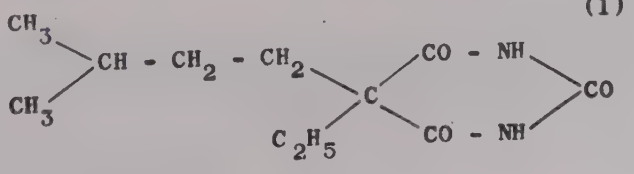
Iso-amyl-éthyl-malonylurée

L'amobarbital est un dérivé barbiturique qui présente les propriétés suivantes :

Propriétés chimiques

L'amobarbital est un dérivé de l'acide barbiturique à substitution aliphatique saturée asymétrique, de formule :

(1)



Il se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline. Il donne, par substitution sur l'azote (1), un sel de sodium, très soluble dans l'eau, qui est utilisé pour l'administration parentérale (amobarbital sodique).

Propriétés pharmacodynamiques

L'amobarbital provoque un effet dépresseur sur les centres neuro-végétatifs.

Cette action se porte électivement sur le centre subthalamique du sommeil, et n'atteint que secondairement les zones psychomotrices.

Sous son influence, la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires, la température centrale s'abaissent. La pression artérielle diminue d'un centimètre et demi environ.

Contrairement à la majorité des barbituriques, il est en grande partie détruit par l'organisme au niveau du foie.

Propriétés physiologiques

Administré par voie buccale ou rectale, l'amobarbital agit essentiellement sur les processus encéphaliques du sommeil et diminue l'excitabilité des réflexes de l'écorce cérébrale.

Par voie parentérale, il exerce une action psycholeptique, caractérisée par une baisse de la tension psychique, qui peut aboutir secondairement à la narcose.

Il entraîne un abaissement du tonus musculaire et c'est ce qui en fait un antidote des poisons contracturants.

Applications cliniques

Les indications de l'amobarbital sont :

— Insomnies.
— Epilepsie.
— Intoxications convulsivantes.
— Anesthésie générale :

  L'amobarbital sodique permet une rapide anesthésie chirurgicale. Sa durée est d'environ quinze minutes et peut être prolongée par injections discontinues.

— Cures de sommeil.
— Psychiatrie.

— Pré-anesthésie :

Administré pendant la période qui précède l'intervention, alors que le patient est encore dans sa chambre, l'amobarbital atténue l'angoisse et l'excitation, si fréquentes lors de la période pré-anesthésique.

Cette action se fait sentir lors du réveil, exempt de céphalées et d'agitation.

Toxicologie

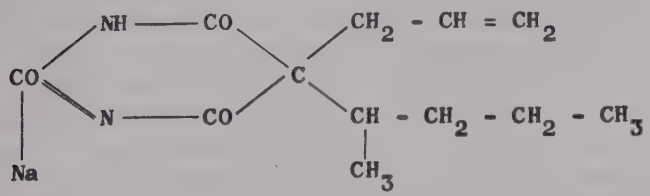
Elle est étudiée plus loin, au chapitre vinbarbital, par comparaison avec ce dernier.

II. — SÉCOBARBITAL

En 1934, SHONLE et ses collaborateurs, étudiant une centaine de dérivés dé l'acide barbiturique, isolèrent entre autres l'acide méthyl-butyl-allyl-barbiturique (ou propyl-méthyl-carbinyl-allyl-barbiturique), qui reçut le nom générique de Sécobarbital et fut largement étudié, puis utilisé, en Amérique, tandis qu'il restait peu connu en France. Depuis décembre 1954, il est reconnu par le Codex sous la dénomination commune de *Sécobarbital*.

Notions de chimie

Le sécobarbital est le sel sodique de l'allyl-5 (méthyl-1 butyl)-5 malonylurée, de formule brute $C_{12}H_{18}O_3N_2$.



P.M. = 260,3
Poids moléculaire

A l'état pur, il a l'aspect d'une poudre blanche, hygroscopique, amorphe, sans odeur et de saveur amère. Il est peu soluble dans l'eau et la solution obtenue est très instable ; par contre, il est très soluble dans l'éther et l'alcool.

La forme acide possède un point de fusion de 98°C ± 2°C.

Pharmacologie

A l'instar des autres barbituriques, le sécobarbital est un dépresseur du système nerveux central, agissant électivement sur le centre subthalamique du sommeil et sur les zones psychomotrices du cortex cérébral. Selon les doses utilisées, ses effets peuvent aller de la sédation légère à l'hypnose profonde.

Effets physiologiques chez l'animal :

L'injection de sécobarbital provoque un sommeil anesthésique plus ou moins profond mais toujours rapide. Pour obtenir une dépression respiratoire marquée, avec chute nette de la pression artérielle et baisse de la température centrale, il faut administrer des doses fortes par injection intra-veineuse rapide. Aux doses simplement anesthésiques, SWANSON n'a pas observé d'inhibition du vague.

Toxicologie

Il résulte de l'étude toxicologique que le produit est très bien toléré et que son administration prolongée n'entraîne aucune baisse d'activité.

Applications cliniques

L'intérêt majeur de ce barbiturique réside dans la rapidité et la durée relativement brève de son action.

Par voie orale ou rectale, le sécobarbital manifeste ses effets hypnotiques quinze à vingt minutes après son administration ; ceux-ci ne se prolongent pas au-delà de cinq à six heures, en moyenne. Le sommeil obtenu est profond et les malades sont satisfaits de sa qualité.

Les *doses hypnotiques sont faibles* et éloignées des doses toxiques. Elles n'entraînent pratiquement pas de modifications métaboliques ou physiologiques ; celles-ci se limitent à un ralentissement peu marqué des mouvements respiratoires et du rythme cardiaque, une baisse légère de la pression artérielle. Ce sont là, d'ailleurs, des manifestations normalement observées au cours du sommeil naturel.

La *brièveté des effets hypnotiques du sécobarbital* tient à sa disparition rapide des centres nerveux par *destruction complète dans l'organisme*. En effet, le sécobarbital n'est pas éliminé en nature par les urines, mais uniquement sous forme de produits de dégradation qui ne sont pas toxiques pour les reins. C'est *au niveau du foie* qu'il est

métabolisé, comme A. DORFMAN l'a démontré expérimentalement (étude faite sur des coupes de foie, reins et autres tissus).

BUTLER et MAYNERT ont également étudié ce problème de l'élimination et de sa cinétique.

L'une des conséquences de cette destruction rapide du sécobarbital par le foie réside en l'*absence d'effets cumulatifs*. Au réveil, le sujet ne ressent aucun des phénomènes secondaires désagréables, tels que somnolence ou obnubilation, généralement observés avec les barbituriques d'action prolongée, lesquels sont excrétés lentement par les reins. D'autre part, les intoxications aiguës par le sécobarbital sont, en général, moins graves et plus faciles à maîtriser que celles provoquées par les barbituriques d'action prolongée.

Les indications cliniques du sécobarbital découlent de ses propriétés pharmacologiques particulières, qui se résument en un *effet sédatif et hypnotique d'apparition rapide et de courte durée*.

— MÉDECINE GÉNÉRALE : les insomnies.

— PSYCHIATRIE :

Au cours de la *cure de sommeil*, le sécobarbital permet dans certains cas de « relancer » rapidement un malade réveillé inopportunément.

— CHIRURGIE :

La pré-anesthésie : l'administration de sécobarbital avant l'intervention diminue l'appréhension du futur opéré, le place dans un état de somnolence et de désintéressement qui facilite l'induction d'une bonne anesthésie, sans phase d'ébriété préalable, ni impression de vertige. Elle permet, d'autre part, une légère réduction des doses d'anesthésiques.

Fait important, le réveil est rapide et complet ; dans les interventions d'une durée de deux à cinq heures, le reveil se fait généralement sur la table d'opération sans prolongement du sommeil anesthésique. ELAM a constaté, par ailleurs, une diminution des vomissements post-anesthésiques.

L'anesthésie locale ou régionale voit son intensité augmentée par la prise préalable de sécobarbital.

Dans la période post-opératoire, le sécobarbital est utilisé pour son effet sédatif qui permet de calmer les agitations. Les douleurs s'en trouvent atténuées.

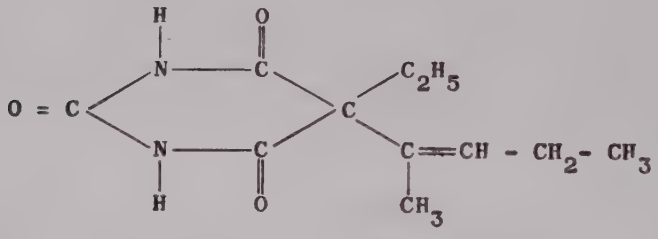
Avant une intervention para-chirurgicale, telle que ponction pleurale, sternale, lombaire, incision d'abcès, infiltration, etc., de même qu'en O.R.L. et dans les soins dentaires, le sécobarbital apaise l'angoisse des sujets pusillanimes. Son administration, *avant les pansements longs et douloureux*, rend grand service.

III. — VINBARBITAL
éthyl-5 (méthyl-1 buténynl-1)-5 malonylurée

Propriétés chimiques

Le vinbarbital est un barbiturique porteur en C_5 d'une double substitution par deux radicaux différents dont l'un est un dérivé d'alcool secondaire à chaîne ramifiée de branches d'inégale longueur, et l'autre un radical éthyl.

Formule :



Toxicité aiguë - Pouvoir hypnotique
Index thérapeutique

Les résultats des différents travaux consultés sont résumés dans le tableau suivant. Un second tableau donne les chiffres concernant l'amobarbital, terme de comparaison généralement retenu par les auteurs cités.

CARMICHAEL ayant mis en évidence d'importantes variations de la toxicité du vinbarbital, en fonction de l'âge des animaux et de la saison, on ne retiendra pour les comparaisons à l'amobarbital que les chiffres de HENDRIX qui correspondent à des déterminations minutieuses effectuées simultanément avec les deux produits. L'auteur déduit de ses essais les index thérapeutiques (DL 50/DA 50) suivants :

a) Rat *per os :*
- — vinbarbital : 5,2 ;
- — amobarbital : 4,2.

b) Chien *per os :*
- — vinbarbital : 3,3 ;
- — amobarbital : 2,6.

Conclusion de l'ensemble de ces données bibliographiques :

Comparé à l'amobarbital, le vinbarbital est plus actif ; son index thérapeutique est meilleur.

VINBARBITAL

Animaux	Nombre	Voie	DA 50 mg/kg	DL 50 mg/kg	DL 100 mg/kg	Références
Rat	72	per os	25	130	200	HENDRIX J. Pharm. exp. Therap. 1940, 68, 22
Rat jeunes		I.P.		H>170 (+) E 110 à 125		CARMICHAEL Anesthesiology 1948, 9, 418
Rat >9 mois		I.P.		H 115 à 150 E 70 à 85		
Souris		I.P. per os		180 190		COPE, HANCOCK J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 776
Chien	28	per os	25	60	80	HENDRIX J. Pharm. Exp. Therap. 1940, 68, 22

(+) H = hiver
E = été

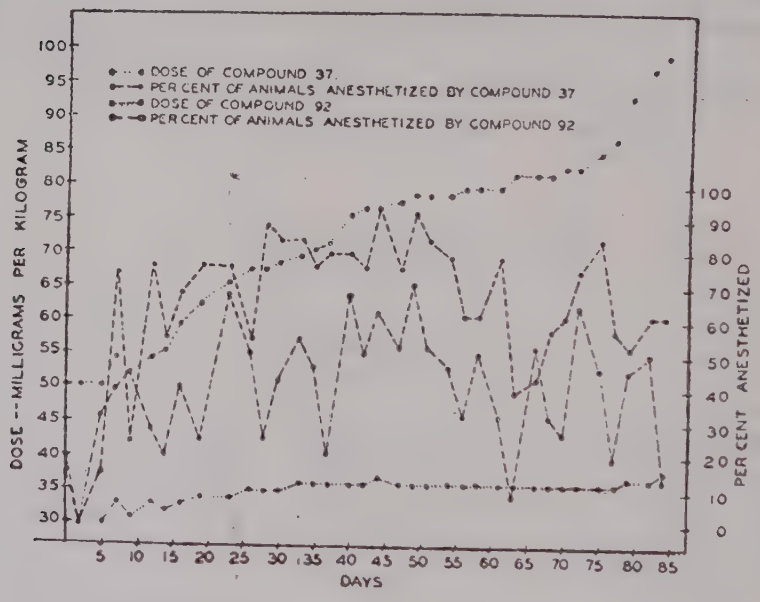
AMOBARBITAL

Animaux	Nombre	Voie	DA 50 mg/kg	DL 50 mg/kg	DL 100 mg/kg	Références
Rat	84	per os	60	250	400	HENDRIX J. Pharm. Exp. Therap. 1940, 68, 22
Rat		I.P.		115		HOLOK J. Lab. Clin. Med. 1934, 19, 1191
Souris		I.P.		200 ± 19		WAY J. Pharm. Exp. Therap. 1946, 87, 265
Chien	24	per os	35	90	100	HENDRIX J. Pharm. Exp. Therap. 1940, 68, 22

Toxicité chronique - Tolérance

• J. HENDRIX : Etude de deux nouveaux barbituriques à substitution vinylique. (*Pharm. exp. Therap.*, 1940, *68*, 22-34.)

Le vinbarbital constitue l'une des deux barbituriques essayés, l'autre étant le propyl-5 (méthyl-1 buténynl-1)-5 malonylurée : ces produits sont administrés *per os*, pendant douze semaines, trois fois par semaine, à des groupes de 26 rats. La dose administrée à chaque rat est celle prévue comme dose minima hypnotique et est ajustée chaque fois en fonction des résultats précédents, afin de suivre le développement éventuel d'une accoutumance.



Compound 37 = vinbarbital
Compound 92 = propyl-5 (méthyl-1 buténynl-1)-5 malonylurée

Les courbes, obtenues par l'auteur et reproduites ci-dessus, mettent en évidence le maintien du pouvoir hypnotique du vinbarbital dont il a peu fallu modifier la dose en cours d'essai (30 à 38 mg/kg) et, au contraire, la tolérance qui se développe dans le cas de l'autre barbiturique, obligeant à en augmenter progressivement la posologie (50 à 98 mg/kg).

Sur la croissance, le comportement des animaux (hypnose à part) et l'histologie des principaux organes, il n'a pas été constaté de différence entre traités et témoins.

De la même façon, mais sur un nombre plus restreint d'animaux (5 par lot), l'auteur a fait des essais de tolérance chez le chien, *per os*, pendant onze semaines ; la dose hypnotique de vinbarbital est restée à 21-22 mg/kg, celle du second barbiturique s'accroissant légèrement (24 à 28 mg/kg).

• E. CARMICHAEL, W. THOMPSON : Effet de l'administration répétée de vinbarbital au cobaye. (*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1941, *46*, 233-235.)

Le vinbarbital est injecté par voie I.P. deux fois par semaine, à la dose de 40 mg/kg au cobaye, pendant quatre semaines. Le temps d'hypnose (trois heures) déterminé par cette forte dose diminue au cours de l'essai. Les auteurs concluent à une tolérance acquise.

• E. CARMICHAEL : Tolérance croisée mutuelle et étude de tolérance avec le pentobarbital et le vinbarbital. (*Anesthesiology*, 1948, *9*, 532-536.)

Etude effectuée chez le rat, par voie intra-péritonéale : diminution de la durée de l'hypnose due au pentobarbital (40 mg/kg) par prétraitement au vinbarbital (60 mg/kg) surtout si cette dose est répétée. De manière analogue, diminution de la durée de l'hypnose due au vinbarbital (ou au pentobarbital lui-même) par pré-traitement au pentobarbital (mêmes doses que précédemment).

Ces résultats sont présentés comme un cas particulier de la tolérance croisée que développent entre eux tous les barbituriques.

La conclusion de l'analyse de ces trois publications est :

> Le vinbarbital est bien toléré ; l'accoutumance à ce barbiturique, quand elle existe, est faible.

Action sur le cœur et la respiration

• J. HENDRIX : Etude de deux nouveaux barbituriques à substitution vinylique. (*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1940, *68*, 22-34.J

— *Page 28 :*

Essai sur un chien non anesthésié, 30 mg/kg, *per os*, vinbarbital : « Pas de changement appréciable de la pression sanguine. Anesthésie complète. Bonne respiration. »

Essai sur 3 chiens anesthésiés (chloralose - uréthane) et 2 chiens décérébrés : vinbarbital et amobarbital injectés I.V. à 3 ou 4 mg/kg alternativement. « Dans tous les essais, le vinbarbital fut beaucoup moins dépresseur que l'amobarbital ; la chute tensionnelle produite par ce dernier fut plus prolongée et deux à trois fois plus importante. Compte tenu que des doses égales des deux produits sont employées dans ces essais et que le vinbarbital est environ deux fois plus actif que l'amobarbital, cette différence s'accuse encore. »

— *Page 29 :*

Essai, sur chien décérébré, consistant à stimuler la respiration par le gaz carbonique, avant et après injection I.P. de barbiturique à dose hypnotique (30 mg/kg), et à observer, en répétant ces injections, la disparition de la réponse au CO_2, voire la défaillance respiratoire.

Cinq essais ont été effectués de cette façon avec le vinbarbital et 5 avec l'amobarbital. Ils mettent en évidence un amoindrissement plus rapide de la réponse au CO_2 dans le cas de l'amobarbital. « Ceci indiquerait une dépression du centre respiratoire moins marquée dans le cas du vinbarbital. »

L'enregistrement tensionnel au cours de ces essais établit qu'après la première dose injectée, 4 des 5 animaux traités à l'amobarbital accusent une chute de pression (20, 20, 40 et 100 mm Hg) et seulement 2 des 5 traités au vinbarbital (inférieure à 10 mm Hg dans les deux cas).

Conclusion à tirer de ce travail concernant le vinbarbital :

Le vinbarbital est moins hypotenseur que l'amobarbital ; il semble aussi moins dépresseur de la respiration.

- C. Gruber, G. Keyser : Réponse du cœur isolé de grenouille à différents barbituriques. (*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1946, *87*, 104-108.)

La technique utilisée consiste en une perfusion du cœur isolé avec enregistrement des contractions et de leur modification sous l'influence de différentes concentrations des barbituriques à l'étude.

RÉSULTATS OBTENUS
CONCERNANT TROIS DES PRODUITS ÉTUDIÉS

	N	M/2000				M/1000				M/500				M/250			
		-	-+	+-	+	-	-+	+-	+	-	-+	+-	+	-	-+	+-	+
Sécobarbital	38	1	4	4	5			4	11				9				
Amobarbital	40	3	9				2	6	3			5	4				8
Vinbarbital	51	4	1			6	5			4	15	1	1	1	9	3	1

N : nombre d'essais
M/2000.. : concentration $\frac{1}{2000}$ moléculaire du barbiturique dans le liquide de perfusion
\- : pas d'effet
-+ : coeur inhibé à moins de 50 %
+- : coeur inhibé à 50 % ou davantage
\+ : arrêt cardiaque

Conclusion :

> Le vinbarbital se classe dans le groupe des barbituriques ayant l'action dépressive cardiaque la plus faible.

Les mêmes auteurs, par une technique particulière chez la tortue (enregistrement des modifications du rythme cardiaque par excitation du vague et étude des effets de solutions de barbituriques injectés dans le sac péricardique), indiquant le vinbarbital comme étant « un très faible dépresseur du vague cardiaque ».

- S. Peoples, E. Carmichael : Effet du vinbarbital sur le métabolisme respiratoire du singe Rhésus. (*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1941, *48*, 381-384.)

L'étude est basée sur la consommation d'oxygène, enregistrée en continu, le produit étant injecté par voie I.V. Aux doses de 30 à 45 mg/kg, est observée une baisse de la consommation d'O_2 (anesthésie chirurgicale à 40-45 mg/kg).

Métabolisme

- G. Masson, E. Beland : Rôle du foie et du rein dans la durée de l'anesthésie due aux barbituriques. (*Anesthesiology,* 1945, *6*, 483-490.)

Les essais ont porté sur la détoxication de nombreux dérivés barbituriques, dont le vinbarbital, chez des rats partiellement hépatectomisés ou totalement néphrectomisés.

Le degré de détoxication (inactivation ou élimination) par le foie ou le rein est représenté par un index :

$$\frac{\text{durée moyenne de l'anesthésie chez les animaux témoins}}{\text{durée moyenne de l'anesthésie chez les animaux opérés}}$$

Une classification des barbituriques est suggérée d'après le lieu de leur détoxication :

Premier groupe :
Détoxiqués principalement dans le rein
ex. : barbital.

Deuxième groupe :
Détoxiqués principalement dans le foie
ex. : nembutal.

Troisième groupe :
Détoxiqués également dans le foie et le rein
ex. : allobarbital
vinbarbital.

Quatrième groupe :
Détoxiqués probablement dans tous les tissus, mais pas principalement dans le foie ou le rein
ex. : pentothal.

Conclusion concernant le vinbarbital :

Le vinbarbital est donc un barbiturique métabolisé à la fois par le foie et le rein.

Applications cliniques

L'étude clinique du vinbarbital a été effectuée sur un très grand nombre de malades, plus de 7.000, et dans des domaines thérapeutiques très divers, ainsi qu'en témoigne une importante documentation bibliographique.

Nous nous proposons de résumer les résultats observés au cours de ces travaux, en dégageant spécialement ce qui a trait à la tolérance du produit dont l'étude fut entreprise en médecine générale, psychiatrie, obstétrique et pré-anesthésie.

Cet exposé sera suivi de l'analyse des résultats que nous ont suggéré ces travaux.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES CLINIQUES

A) Etude clinique effectuée en médecine générale sur 565 malades par J.P. HENDRIX. (*Am. J. Med. Science,* 1942, *204,* pp. 93-101.)

Il s'agit d'une étude qui a duré douze mois consécutifs, au cours de laquelle le vinbarbital fut prescrit à des malades atteints d'affections diverses.

— *Posologie :*

La posologie, selon l'effet recherché, fut la suivante :

a) Effet sédatif :

— De 3 à 20 cg dans la journée par prises fractionnées.
Dose moyenne : 10 cg.
Dose maximum par vingt-quatre heures : 1,40 g par prises de 20 cg toutes les deux heures (1 cas).

b) Effet hypnotique :

— De 10 à 20 cg.
Dose moyenne : 10 cg.

— *Tolérance :*

Un soin attentif fut apporté, au cours de ces essais, à la recherche d'effets possibles du vinbarbital sur la tension, le cœur, la respiration, chez 35 malades. Des contrôles furent effectués toutes les demi-heures, pendant les trois heures qui suivirent l'administration du produit.

Dans 4 cas seulement, il fut observé une chute de tension de l'ordre de 10 à 20 mm de Hg, différence qui ne s'est pas maintenue au-delà de la troisième heure, pour aucun de ces cas.

Aucune réaction d'ordre hépatique ou rénal ne fut signalée.

Du point de vue hématologique : le taux d'hémoglobine, le nombre de G.R., de G.B. et de plaquettes demeurent inchangés.

Comme effet secondaire, l'auteur signale un état confusionnel survenu chez une femme de soixante-six ans, atteinte de sclérose diffuse et de diabète, à qui il fut prescrit 10 cg de vinbarbital, après une

cure de sulfamides. Ce trouble est dû à un effet commun à tous les barbituriques, bien connu d'ailleurs, qui est d'accroître la toxicité des sulfamides. Un autre cas se rapporte à l'apparition d'un rash, chez un homme de vingt-sept ans, après deux jours de traitement au vinbarbital, à la dose quotidienne de 10 cg. Cette éruption s'est éteinte en quarante-huit heures, sans que l'on puisse en définir l'origine.

B) Etude clinique en psychiatrie, effectuée sur 110 malades par E. DAVIDOFF. (*Psychiatric Quaterly*, avril 1941, *15*, n° 2, p. 370.)

La durée du traitement a varié de cinq à soixante-cinq jours, les doses employées se sont échelonnées de 10 cg à 2 g.

— *Posologie :*

Selon le degré de sédation recherchée, la posologie fut, en effet, la suivante ; en prises fractionnées et par 24 h :

— sédation modérée (30 cas) : de 10 à 25 cg ; dose optimum : 20 cg ;
— sédation profonde (80 cas) : dose optimium : 40 cg ;
65 » : de 25 à 65 cg ;
10 » : de 75 cg ;
3 » : 1,40 g ;
1 » : 1,80 g ;
1 » : 2 g.

— *Tolérance :*

Dans la majorité des cas, relevant d'une sédation modérée, aucune incidence particulière n'est apparue en regard de l'action du produit sur le S.N.C. On note quelques céphalées [6] et réveils pénibles [7].

Aux doses de 75 cg et au-delà, en vue d'une sédation plus poussée, l'auteur signale :

— un état de fatigue avec dépression émotionnelle [9];
— un état d'agitation accrue [3];
— une légère incoordination motrice [7].

Du point de vue cardio-tensionnel, 17 malades présentèrent, aux doses comprises entre 60 et 75 cg, une chute de tension de 10 à 20 mm de Hg, qui ne s'est pas maintenue au-delà de la dix-huitième heure.

Aux très fortes doses (1,80 et 2 g), un cas de tendance syncopale avec chute de tension est signalé, de caractère transitoire, n'ayant pas nécessité de traitement antidote.

Enfin, une comparaison établie entre le vinbarbital et l'amobarbital permet de conclure en faveur du vinbarbital pour :

— Une meilleure tolérance clinique : effet minime et parfaitement réversible sur la tension, rareté des phénomènes d'agitation accrue.

— Une constance des résultats ne nécessitant pas l'accroissement des doses.
— Un effet sédatif comparable à celui de l'amobarbital, à des doses deux à trois fois moindres, pour une phase d'induction plus rapide.
— Une meilleure coopération du malade obtenue au cours de la cure psychothérapique.

C) *Etude clinique en obstétrique*

Cette étude groupe cinq séries d'essais ayant porté au total sur 5.439 patientes. L'objet de ces travaux fut, en même temps que l'appréciation de l'effet analgésique et amnésique du produit, la recherche d'effets secondaires possibles pour la mère ou l'enfant.

1) Evans et Denver en 1944 ont, les premiers, rapporté les bons résultats obtenus chez 1.500 patientes (*Am. J. of Obst. Gyn.*, 1944, *47*, p. 831). Le vinbarbital fut administré par voie intra-veineuse aux doses de 20 à 30 cg, en association avec la scopolamine, par voie intra-musculaire à la fin du travail.

2) Lewis et Tenn, la même année (*Am. J. of Obst. Gyn.*, 1944, *51*, pp. 395-402), confirment ces résultats sur 622 patientes, en utilisant le vinbarbital à des doses nettement plus élevées.
— *469 cas :* doses *per os* 55 cg en association avec de la scopolamine I.M. complétée par une dose I.V. de 30 cg à 1,25 g, au moment de l'expulsion.
— *153 cas :* dose I.V. seule : 65 cg à 1,60 g.

3) Bernstine, l'année suivante (*Am. J. of Obst. Gyn.*, 1945, *45*, pp. 851-856), étudie les effets du vinbarbital en association avec la scopolamine, chez 117 patientes.

Les doses employées furent :
— Dose moyenne initiale *per os :* 30 cg.
— Dose moyenne totale : 45 cg.
— Dose maximum : 85 cg (1 cas).

L'auteur conclut à la bonne tolérance du produit et signale, en particulier, que :
— Pour l'amobarbital qu'il emploie couramment, la dose initiale de 40 à 50 cg provoque un pourcentage plus élevé d'état d'agitation dans la première phase du travail et d'effet secondaire de « hang-over ».
— Pour le sécobarbital, la dose initiale de 20 cg est insuffisante dans la majorité des cas et, bien que cette dose puisse être augmentée, une réponse constante n'est pas obtenue.

4) Davidson, la même année (*Southern Med. J.*, 1945, *38*, p. 79), obtient sur 200 cas les mêmes résultats avec des doses un peu inférieures de vinbarbital toujours en association avec la scopolamine ou la morphine. La dose moyenne initiale se situe entre 25 et 40 cg *per os*, dose que l'on peut sans danger répéter quatre à six heures après la première administration.

5) Boddie et Lewis entreprennent ensuite, en 1948, une très vaste étude sur 3.000 patientes (*Southern Med. J.*, 1948, *41*, pp. 820-829).

Doses employées :

Dans 2.444 cas, les auteurs utilisent en association la voie *per os* et la voie I.V. :

a) *Per os :*

— dose moyenne initiale : 60 cg ;
— dose maximum : 1,15 g (1 cas).

b) Voie I.V. :

— dose moyenne : 65 cg ;
— dose maximum : 1,25 g.

Dose maximum totale en quarante-six heures : 2,40 g (1 cas).

Conclusion générale relative à la tolérance :

Les auteurs concluent de façon unanime à l'absence presque absolue d'effets secondaires après emploi du vinbarbital ; en particulier, peu ou pas de réveils pénibles, de céphalées, de dépression ou de phase d'agitation au cours du travail. Ce produit est doué d'une grande marge de sécurité pour la mère et pour l'enfant. La majorité des enfants ont respiré normalement dès la naissance.

D) Etude clinique effectuée en préanesthésie, en 1944, sur 1.369 malades, adultes et enfants, par Ph. Lorhan. (*Anesthesiology*, juillet 1944, *5*, pp. 370-379.)

Doses employées :

1) *127 enfants* âgés de dix-huit mois à neuf ans reçurent par voie rectale des doses variables selon l'âge, de 3 à 10 cg.

L'auteur fixe la dose efficace à six ans, égale à 10 cg.

2) *Pour les adultes*, par voie orale et rectale, la dose moyenne fut de 20 cg.

L'auteur signale qu'il a constaté, chez 344 malades âgés de plus de soixante ans, une action dépressive sur le cœur, lorsque le vinbarbital était prescrit aux doses supérieures à 10 cg et en association avec la morphine ou la scopolamine. Il recommande d'utiliser pour

ces malades, le vinbarbital seul ou à demi-doses en thérapeutique d'association et notamment avec le cyclopropane.

Cette étude est venue confirmer celle de F.W. Marvin (*Anesthésie et Analgésie,* juillet-août 1942) qui préconise, chez l'enfant, l'emploi du vinbarbital par la voie rectale quatre-vingt-dix minutes avant l'intervention, aux doses comprises entre 3 et 20 cg et, pour l'adulte, aux doses de 10 à 20 cg.

Ces deux auteurs recommandent spécialement l'emploi de ce barbiturique dans la sédation pré-opératoire chez l'enfant qui le libère de toute appréhension, facilite l'anesthésie et la maintient avec une faible quantité du produit sans provoquer de retentissement sur le cœur ou la respiration.

ANALYSE DES RÉSULTATS

De l'ensemble des travaux que nous venons d'exposer, nous pouvons dégager d'intéressantes conclusions relatives à la tolérance du vinbarbital, ainsi qu'à son efficacité clinique.

L'*étude de la tolérance* fut particulièrement poussée et appréciée :
— au cours d'une vaste expérimentation portant, au total, sur 7.483 sujets ;
— chez des malades de tous âges : adultes, vieillards, enfants ;
— par l'emploi de doses élevées atteignant dans un cas 2 g/24 h ;
— pendant des durées allant jusqu'à soixante-cinq jours.

Cette étude témoigne visiblement de la bonne tolérance clinique et biologique du vinbarbital aux doses usuelles comme aux doses élevées. Un minimum d'effets secondaires fut observé et quelques cas signalés furent rapidement réversibles.

L'étude clinique comparative du produit laisse apparaître :
— une meilleure tolérance clinique pour une similitude d'effets thérapeutiques avec l'amobarbital ; peu ou pas d'effets cardio-tensionnels ; absence de phase d'agitation accrue ;
— un pourcentage plus élevé de bons résultats qu'avec le sécobarbital pour des doses de produits presque identiques.

Ces dernières constatations nous ont permis d'établir, selon le tableau ci-joint, un certain parallèle entre la posologie usuelle du vinbarbital et celle de trois dérivés chimiquement voisins.

Les associations que nous avons à étudier sont donc :
— d'une part : amobarbital (0,05) et sécobarbital (0,07), commercialisée sous le nom de Binoctal ;
— d'autre part : sécobarbital (0,05) et vinbarbital (0,10), commercialisée sous le nom de Sonuctane.

Produits	effet sédatif	effet hypnotique	pré-anesthésie	analgésie obstétrique	psychiatrie
SECOBARBITAL (Immenoctal)		0,10 à 0,20	0,20 à 0,30	0,30 à 1,20	
PENTOBARBITAL (Nembutal)		0,10	0,20	0,30	
AMOBARBITAL (Eunoctal)	0,02 à 0,05	0,10	0,20 à 0,30	0,30	
VINBARBITAL	0,03	0,10 à 0,20	0,10 à 0,30	0,20 à 0,30	0,10 à 0,40

Notre but est de les comparer dans leur application à la pré-anesthésie.

Nous ne rappellerons pas l'application de l'amobarbital et du sécobarbital en pré-anesthésie que nous avons déjà vue, mais nous allons rappeler brièvement les études cliniques de l'association sécobarbital-vinbarbital déjà réalisées.

II - Rappel des études cliniques déjà réalisées avec l'association sécobarbital-vinbarbital

Nous allons maintenant passer en revue les différentes études cliniques déjà réalisées.

A. — Etude clinique du vinbarbital pur et de l'association sécobarbital/vinbarbital en comprimés réalisée par le Docteur Jost, O.R.L. des Hôpitaux

Pour la forme *vinbarbital pur,* les essais ont porté sur 56 cas (48 cas correspondaient à des opérés).

Le vinbarbital était administré la veille de l'intervention, le déroulement de la nuit étant analysé au réveil et dans les jours qui suivaient.

Le choix d'opérés a semblé bon afin de juger, d'une part, de l'opportunité de l'emploi de ce barbiturique comme pré-anesthésique, d'autre part, en raison de l'anxiété engendrée par l'imminence de l'intervention qui constitue un bon terrain pour apprécier l'action de ce produit.

Les critères d'action envisagés pour l'étude du produit vinbarbital 0,10 g ont été :

1° La rapidité d'action.

2° La façon dont la nuit s'est déroulée :
- — calme ;
- — agitée.

3° La qualité du réveil :
- — somnolence ;
- — anxiété ;
- — euphorie.

4° L'existence d'éventuelles intolérances immédiates :
— cutanées ;
— digestives.

Les 11 premiers malades ont reçu seulement : 1 comprimé la veille de l'intervention :

— les 6 premiers ont eu une nuit « moyenne » ou « agitée ». C'est la raison qui a poussé à doubler la dose initiale (compte tenu du fait qu'il s'agissait de malades en instance d'opération, donc très anxieux) ;
— les 2 suivants ont eu une nuit calme, mais entrecoupée de réveils brefs ;
— les 3 derniers ont eu une nuit calme.

Les 7 cas suivants correspondent aux malades ayant reçu 2 comprimés par jour, mais chez lesquels ce produit s'est montré insuffisant :

— dans 2 cas, le déroulement de la nuit a été mauvais ;
— dans 1 cas, la nuit a été calme, mais le réveil matinal a été anxieux ;
— dans 1 cas, la nuit a été entrecoupée de quelques réveils brefs et le réveil matinal a été anxieux ;
— dans 3 cas, la nuit a été calme, mais entrecoupée d'un réveil bref (le réveil matinal a été agréable et euphorique dans 2 cas).

Les 5 cas suivants correspondent aux malades ayant passé une bonne nuit, mais ayant accusé une somnolence au réveil.

Dans les 6 cas suivants, le produit a permis une nuit calme.

Les 12 cas suivants sont ceux où l'on a enregistré, à la suite d'une nuit calme, un réveil agréable.

Enfin, *dans les 8 derniers cas,* le réveil a non seulement été agréable, mais encore euphorique (fait notable chez des opérés).

Dans 2 cas, on a recherché un effet de surdosage :

— l'un avec 5 comprimés pour un sujet de 85 kg, ce qui a entraîné un sommeil de quinze heures — profond — avec une somnolence de dix heures, sans aucune intolérance clinique ;
— l'autre avec 8 comprimés chez un sujet de 62 kg (après deux essais de 4 comprimés le mois précédent). Ces 8 comprimés ont entretenu un sommeil profond de quatorze heures avec une somnolence les vingt-quatre heures suivantes.

Enfin, les 5 derniers malades ont reçu des doses de 1 à 2 comprimés par jour pendant une période de huit à dix jours. Clinique-

ment, aucune intolérance n'a été enregistrée. Les numérations sanguines faites, avant et après traitement, se sont montrées identiques.

Donc, le vinbarbital semble être un barbiturique doué de nombreuses qualités :

— peu ou pas de somnolence au réveil ;
— relative douceur (comme le prouvent les observations avec le surdosage) ;
— quasi-constance de l'action ;
— absence d'intolérance décelable par la clinique et la numération sanguine ;
— effet euphorisant fréquemment rencontré.

Un seul défaut a été retrouvé de façon quasi constante : la longueur de la phase d'induction du sommeil, s'étageant de une à deux heures ; c'est ce défaut qui a été le plus souligné par les malades impatients de trouver le sommeil. C'est pour cette raison que l'on a étudié l'association vinbarbital 0,10 g - sécobarbital sodique 0,05 g, afin de réduire au maximum la phase d'induction grâce à l'effet du sécobarbital sodique.

Cette étude de l'association sécobarbital-vinbarbital a porté sur 27 observations, à la dose de 2 comprimés en moyenne.

Les résultats enregistrés ont confirmé ceux enregistrés avec le vinbarbital pur :

— les nuits ont toujours été calmes et, dans les derniers cas, on a retrouvé les réveils agréables ou euphoriques enregistrés avec le vinbarbital pur ;
— mais la phase d'induction a été considérablement réduite (un quart d'heure à une demi-heure).

EN CONCLUSION GÉNÉRALE

Le vinbarbital comprimé a été expérimenté sur 56 malades à la dose de 0,10 g ou 0,20 g. De nombreuses qualités lui ont été trouvées :

— absence totale d'intolérance, cliniquement :
  — pas d'éruption cutanée,
  — pas d'intolérance digestive,
  — pas de syndrome extra-pyramidal, même à forte dose ;
— caractère euphorisant retrouvé dans plusieurs cas ;
— marge de sécurité importante ;
— quasi-constance de l'action (pas d'effet d'inversion) ;
— habituelle absence de somnolence au réveil ;
— phase d'induction du sommeil assez longue (une à deux heures).

Afin d'améliorer la durée de la phase d'induction, on a associé au vinbarbital du sécobarbital (vinbarbital 0,10 g/sécobarbital sodique 0,05 pour 1 comprimé).

L'essai de cette association sur 27 cas a montré que les qualités du vinbarbital sont respestées, la lenteur de la phase d'induction étant corrigée.

L'association sécobarbital/vinbarbital est donc d'un intérêt thérapeutique certain, ses indications étant :

1) *La préparation à une anesthésie générale ou locale.*
2) *Le traitement :*
   — des insomnies ;
   — des troubles du sommeil en rapport avec un syndrome douloureux ou une anxiété.
3) *La préparation à un examen difficile,* cette utilisation étant particulièrement indiquée du fait de la fréquence avec laquelle *une action euphorisante a été retrouvée.*

Quant aux contre-indications, elles sont celles de tous les barbituriques.

Cette étude est particulièrement intéressante dans le cadre de notre travail, car elle s'applique également à l'emploi de l'association sécobarbital/vinbarbital en prémédication anesthésique.

B. — Essai clinique réalisé dans le Service du Professeur Warembourg

Il s'agit ici de l'étude de l'association vinbarbital-sécobarbital sous forme de comprimés, en médecine générale.

Cette étude a été effectuée sur 51 malades. Elle avait pour but de définir :

— les propriétés hypnotiques du médicament ;
— sa tolérance clinique et biologique.

RÉSULTATS

Les résultats sont les suivants :

- INSOMNIE OCCASIONNELLE : 32 cas

L'action hypnotique est certaine :

— Dans *21 cas,* en effet, l'*action* du médicament est *favorable.* La période d'induction est difficile à évaluer et ne peut être estimée que sur les données fournies par le malade lui-même : elle com-

porte donc une large part d'inexactitude. Elle peut toutefois être évaluée entre trente minutes et une heure après la prise de la médication. La durée d'action dans ces cas est assez remarquable. Les 21 malades présentaient, en effet, un sommeil durable, *sans réveils,* et s'étendant sur une période de sept à huit heures. Dans tous ces cas, les résultats ont pu être obtenus avec un seul comprimé.

— Dans *7 cas,* les *résultats* sont *moyens ;* ils peuvent se répartir ainsi :
  — 5 malades présentent des réveils nocturnes : ceux-ci sont fréquents, de courte durée dans 2 cas. Ailleurs, le réveil est unique et suivi de réendormissement (3 cas); l'heure du réveil se situe vers la troisième heure suivant la prise du médicament. A noter que, dans 2 observations, ce résultat n'a pu être obtenu qu'avec l'administration de 2 comprimés ;
  — 2 malades présentent un endormissement tardif. Celui-ci se situe environ quatre heures après la prise du produit. A noter que, dans une observation, cet état a été observé après des résultats initialement satisfaisants.

— Dans *4 observations,* l'*effet* de la médication a été *nul.*

En résumé : au cours des insomnies fonctionnelles occasionnelles, l'association vinbarbital-sécobarbital présente une action favorable dans 64 % des cas environ ; dans près de 22 % des cas, l'action est certaine mais moins régulière ; les échecs complets sont peu fréquents : 12,5 % des cas.

• INSOMNIE DE CAUSE ORGANIQUE : 19 cas

L'action hypnotique est, ici encore, assez favorable.

— Dans *9 cas :* résultats *excellents.*
L'induction et la durée d'action sont identiques à ce qui est observé dans les insomnies fonctionnelles. A noter toutefois que, dans 4 observations, ces résultats ont été obtenus avec la dose de 2 comprimés.

— Dans *7 cas,* les résutlats sont *un peu moins favorables.*
Ceci relève, non pas d'un endormissement tardif, mais de réveils nocturnes. Ces derniers surviennent plusieurs fois dans 4 cas, mais ils sont séparés par des périodes de sommeil.
Dans 3 cas, le malade s'endort facilement mais ne se réveille qu'une seule fois, deux ou trois heures plus tard.
A noter que, dans 1 cas, ce résultat n'a pu être obtenu que grâce à l'administration de 2 comprimés.

— Dans *3 cas*, l'*efficacité* thérapeutique est *nulle*.
A noter que, dans une observation, les autres hypnotiques sont restés également sans effet.

En résumé : au cours des insomnies organiques, l'association vinbarbital-sécobarbital présente une action favorable dans 9 cas sur 19. Dans 7 cas, les résultats, quoique moins nets, sont encore intéressants ; l'action est nulle dans 3 cas sur 19.

TOLÉRANCE

La tolérance du produit est excellente. Cliniquement, aucun effet toxique n'a pu être noté. Le médicament a été employé chez des allergiques sans inconvénient ; des sujets porteurs d'hémopathie ou de néphropathie n'ont pas vu le cours de leur maladie se modifier. Nous n'avons noté que 2 observations où le réveil a été suivi de sensations de pesanteur céphalique et de sensations vertigineuses, disparaissant d'ailleurs quelques minutes après le réveil. Chaque fois que cela a été possible, nous avons contrôlé que les épreuves biologiques citées plus haut (urée, culot, N.F., tests hépatiques) ne s'étaient nullement modifiés par rapport à l'état antérieur.

CONCLUSION

En conclusion, le produit essayé au cours de cette expérimentation qui a porté sur 51 malades s'avère être un bon hypnotique, bien toléré par l'organisme.

Il s'agit d'un nouveau barbiturique, le vinbarbital, auquel il a été ajouté un tiers de sécobarbital, barbiturique bien connu pour son induction rapide mais sa durée d'action brève.

L'*action* de l'association vinbarbital-sécobarbital est efficace dans 86 % des cas, avec des résultats excellents dans 58 % des cas environ. Ainsi, l'association semble être plus constamment efficace que le comprimé de vinbarbital employé seul (71 % d'efficacité pour ce dernier, selon le rapport du Docteur SARRAZIN).

La période d'induction de l'association vinbarbital-sécobarbital est rapide et plus satisfaisante que celle du vinbarbital seul. Le sommeil obtenu est durable. Les réveils, lorsqu'ils s'observent, sont peu fréquents et sont suivis d'un réendormissement facile. Au terme de son action, le réveil est facile.

Les *indications* de ce produit sont représentées par les diverses insomnies : les meilleurs résultats sont toutefois obtenus dans les insomnies occasionnelles, relevant du nervosisme ou d'une hyperexcitabilité.

Les insomnies organiques peuvent utilement bénéficier de ce produit qui permet la réapparition du sommeil chez les malades dont la souffrance est la cause de l'insomnie. Il ne nous est pas apparu de contre-indications à son utilisation, sauf en ce qui concerne les contre-indications à l'emploi des barbituriques en général.

La *posologie* utile nous semble devoir être fixée à la dose de 1 comprimé le soir au coucher.

Cette dose est suffisante dans l'extrême majorité des cas. Toutefois, certaines insomnies particulièrement rebelles peuvent nécessiter l'administration de 2 comprimés.

Ainsi, l'action hypnotique de ce produit est certaine et sa tolérance est parfaite.

C. — Conclusion de l'étude clinique faite en neuro-psychiatrie dans le Service du Docteur Fouks

L'association vinbarbital-sécobarbital est un excellent hypnotique.

La tolérance est très bonne.

La toxicité est faible.

Il peut être employé sans inconvénient :

1° Dans les insomnies occasionnelles à la dose de 1 à 2 comprimés.

2° Dans les insomnies habituelles que l'on peut rencontrer en pathologie mentale, en général : états dépressifs mélancoliques ou névrotiques, mais aussi phases dépressives des délires et des états schizophréniques. Il doit alors être utilisé à titre de médication d'appoint, comme inducteur de sommeil chaque fois que la thérapeutique de base s'avère insuffisante pour le normaliser. Là encore, la posologie est de 1 à 2 comprimés par jour.

Il peut aussi être utilisé à titre de médication d'appoint dans les états d'agitation, accès maniaques, hypomaniaques, ainsi que dans les agitations des éthyliques, voire même dans les états de délirium ou de prédélirium où il doit être associé à un tranquillisant type : Méprobamate, Chlordiazépoxide, Diazépam ou Oxazépam. Dans ces cas, il permet en facilitant rapidement l'induction du sommeil, de diminuer le temps de latence et de mettre rapidement fin à l'agitation.

L'association vinbarbital-sécobarbital peut enfin être associée à une médication de base : neuroleptiques, tranquillisants, et être utilisée comme médication d'appoint pour induire une cure de sommeil. Nous l'avons ainsi utilisée dans des états dépressifs névrotiques ou mélancoliques ou psychotiques, ainsi que dans des états d'agitation psycho-

tiques ou encore dans des états de négativisme avec opposition. La posologie est alors de 4 à 6 comprimés. Il est préférable de ne pas dépasser 4 à 5 comprimés par jour, afin d'éviter la survenue des bouffées confusionnelles, incident que nous n'avons pratiquement pas relevé si ce n'est, à titre très transitoire, lors de l'administration des posologies les plus fortes. Ces bouffées rapidement régressives n'ont pas empêché la poursuite de la cure.

En raison de ses propriétés hypno-sédatives, tranquillisantes avec dépression de la vigilance et inductrices du sommeil, l'association vinbarbital-sécobarbital nous paraît un excellent hypnotique fort bien toléré, dénué de toxicité, extrêmement actif, maniable et efficace. Il peut être utilisé dans toute la gamme des états psychiatriques.

Sa posologie va de 1 à 5 comprimés par jour.

Il pourra être utilisé :

1° Dans les insomnies occasionnelles et fortuites.

2° Dans les insomnies habituelles à titre de thérapeutique d'appoint comme inducteur du sommeil.

3° Associé aux tranquillisants ou aux neuroleptiques, chaque fois que l'on estimera nécessaire de pratiquer une cure de sommeil, pour assouplir, détendre le malade ou faciliter l'induction du sommeil, et mettre fin à un circuit vicieux dans des insomnies obsédantes.

Il pourra enfin être utilisé en électroencéphalographie chaque fois que l'on voudra pratiquer des tracés de sommeil.

III - Etude personnelle des deux associations de barbituriques précitées

Nous allons maintenant exposer notre étude réalisée au département d'anesthésiologie du Professeur DELÈGUE, au C.H.U. de Rouen, sur les malades du Service de Clinique Chirurgicale du Professeur JOUANNEAU, selon un protocole proposé par le Professeur JOLIS.

PROTOCOLE

Il s'agissait pour nous de comparer les actions de deux associations de barbituriques en prémédication, sous forme de comprimés dosés à :

1)	amobarbital	0,05 g
	sécobarbital	0,07 g
2)	vinbarbital	0,10 g
	sécobarbital	0,05 g

Nous avons procédé selon la technique « double aveugle », c'est-à-dire que les comprimés de l'une ou l'autre composition, appelés comprimés B ou comprimés S, étaient distribués indifféremment par tirage au sort la veille au soir de l'intervention par une infirmière qui notait seulement la désignation (B ou S) du comprimé qu'elle donnait. La dose a été d'abord de 1, puis de 2 comprimés.

Le lendemain matin, nous interrogions le malade sur la qualité de son sommeil, sa durée, la fréquence des réveils nocturnes, la possibilité de réendormissement, et nous appréciions l'état d'anxiété ou de calme où il se trouvait au réveil.

La tolérance a été jugée sur les effets secondaires et la qualité du réveil.

A la fin de l'expérimentation, nous avons dépouillé les résultats, ce qui a permis de comparer en connaissance de cause les effets cliniques des deux différents comprimés administrés.

C'est ainsi que 43 malades ont reçu en « double aveugle » l'une des deux associations. Il s'agissait de 18 femmes et 25 hommes dont les âges variaient de seize ans et demi à soixante-quinze ans et les poids de 45,800 kg à 88,400 kg. Les interventions étaient de types très variés, portant sur l'abdomen dans 22 cas (gastrectomies, cholécystectomies, hémicolectomies, hernies, appendicite, etc.), portant sur le sein dans 3 cas et sur les membres dans 18 cas (maladie de Dupuytren, ablations de matériel d'ostéosynthèse, stripping, ablations de ménisque ou rotule. ostéomyélite, etc.).

Le type de l'anesthésie a toujours été l'anesthésie générale.

Nous avons complété cette étude par l'administration à 10 malades, toujours en prémédication la veille au soir, de l'association vinbarbital-sécobarbital « à découvert », de façon à parfaire notre jugement sur l'opportunité de l'emploi du vinbarbital en prémédication et sur son action contre l'anxiété engendrée par l'imminence de l'intervention.

Il s'agissait de 6 hommes et 4 femmes dont les âges variaient de vingt à soixante-treize ans et les poids de 44,200 kg à 80 kg. La posologie a été, suivant le poids, de 1 comprimé (malades ne dépassant pas 55 kg) ou de 2 comprimés (à partir de 60 kg). Les interventions portaient dans 5 cas sur l'abdomen et dans 5 cas sur les membres.

Le type de l'anesthésie a toujours été l'anesthésie générale.

L'ensemble de ces observations a été résumé sous forme de tableaux :

EXPÉRIMENTATION EN « DOUBLE AVEUGLE »
DES COMPRIMÉS « B » ET « S »

Obs.	Sexe	Age	Poids	Type opération	Posologie Comprimés B ou S	Tolérance	Qualité du sommeil	Etat au réveil
1	F	58	65	Halsted	1 comp. S	T.B.	mauvais	anxieux
2	F	30	64	patellectomie	1 " S	T.B.	mauvais (trois réveils)	anxieux
3	F	25	60	appendicite	1 " S	T.B.	bon (un réveil)	calme
4	H	47	58	exploration (Coffey)	1 " S	B.	bon	réveil vers 6 h calme
5	F	63	55	Halsted	1 " S	T.B.	léger (trois réveils)	détendue
6	F	44	55	cholécystectomie	1 " S	T.B.	léger	anxieux
7	F	17	53	ténolyse	1 " S	T.B.	très bon	calme
8	H	54	45,8	kc rectal	1 " S	T.B.	bon (deux réveils)	calme
9	F	54	65	biopsie utérine	1 " B	T.B.	agité (plusieurs rév.)	agité
10	H	65	51,5	gastrectomie totale	1 " S	T.B.	très bon	euphorique
11	F	50	63,8	cure de cystocèle	1 " B	T.B.	agité (plusieurs rév.)	agité
12	H	54	48	gastrectomie	1 " S	T.B.	très bon	calme
13	H	17	59,4	cure d'hydrocèle D	1 " S	T.B.	calme	calme
14	F	16 ½	57	lithiase pancréatique	1 " B	T.B.	plusieurs réveils	anxieux
15	F	33	63	nodule mammaire	1 " S	T.B.	deux réveils	calme
16	H	39	51,5	gastrectomie	1 " S	T.B.	très bon (deux réveils)	calme
17	F	32	63	stripping	2 " S	T.B.	très bon	calme
18	F	58	64,8	éventration	2 " B	T.B.	moyen	anxieux
19	H	23	65	pseudarthrose jambe	2 " B	T.B.	plusieurs réveils	anxieux
20	H	60	88,4	hémicolectomie G	2 " S	T.B.	très bon	euphorique
21	H	44	63,4	gastrectomie	2 " S	T.B.	très bon	calme
22	H	24	71,8	kyste pilonidal	2 " B	T.B.	bon	un peu anxieux

EXPÉRIMENTATION EN « DOUBLE AVEUGLE »
DES COMPRIMÉS « B » ET « S » (*suite*)

Obs.	Sexe	Age	Poids	Type opération	Posologie Comprimés B ou S	Tolérance	Qualité du sommeil	Etat au réveil
23	H	44	82,4	hernie inguinale bilatérale	2 comp. B	T.B.	deux réveils	calme
24	H	37	70	ménisque	2 " S	T.B.	bon	calme
25	H	40	68	hernie G	2 " B	T.B.	bon	calme
26	H	38	63	m. de Dupuytren	2 " B	T.B.	bon	anxieux
27	H	22	66	ablation matériel d'ostéosynthèse	2 " S	T.B.	très bon	calme
28	H	40	68	hernie inguinale G	2 " S	T.B.	un réveil	calme
29	H	38	54	m. de Dupuytren	2 " S	T.B.	bon	calme
30	H	22	66	ablation matériel d'ostéosynthèse	2 " S	T.B.	bon	calme
31	H	17	61	biopsie index D	1 ½ " S	T.B.	très bon	calme
32	F	37	67,4	ostéomyélite humérus	2 " B	T.B.	deux réveils	anxieux
33	F	32	60	ostéotomie de tassement bilatérale	1 " B	T.B.	calme	calme
34	F	43	87	cholécystectomie éventration	2 " B	T.B.	bon	calme
35	F	39	61	cholécystectomie	2 " B	T.B.	bon	calme
36	H	33	67,3	ablation d'un kyste 4e doigt G	1 " B	T.B.	plusieurs réveils	anxieux
37	F	20	65	stripping bilatéral	1 " B	T.B.	léger	calme
38	F	37	-	ablation broche bras G	2 " S	T.B.	très bon	calme
39	H	61	84,6	ulcère duodénal	2 " S	T.B.	bon	calme
40	H	61	60	hygroma coude G	1 comp. S	T.B.	plusieurs réveils	calme
41	H	46	73,6	greffe main	2 " S	T.B.	très bon	calme
42	H	75	58	hémicolectomie G	1 " B	T.B.	bon	anxieux
43	H	43	53	sténose médio-gastrique	1 " B	T.B.	léger	calme

EXPÉRIMENTATION « A DÉCOUVERT »
DES COMPRIMÉS ASSOCIANT VINBARBITAL-SÉCOBARBITAL

Obs.	Sexe	Age	Poids	Type opération	Comprimés associant sécobarb. vinbarb.	Tolérance	Qualité du sommeil	Etat au réveil
1	H	60	54	biopsie synoviale	1 comp.	T.B.	moyen	euphorique
2	F	50	53	stripping D	1 "	T.B.	trois réveils	calme
3	F	55	80	fracture de Dupuytren	2 "	T.B.	très bon	un peu agité
4	H	20	79	appendicite	2 "	T.B.	très bon	calme
5	F	62	67	prolapsus	2 "	T.B.	un réveil	un peu anxieux
6	F	50	54	hystérectomie	1 "	T.B.	calme	calme
7	H	37	70	arthrite suppurée genou	2 "	T.B.	très bon	somnolent
8	H	73	44,2	colectomie totale	1 "	T.B.	bon	calme
9	H	30	61	ablation corps étranger main G	2 "	T.B.	plusieurs réveils	calme
10	H	54	63,6	ulcère estomac	2 "	T.B.	bon	calme

ANALYSE DES RÉSULTATS

I. — Expérimentation en « double aveugle »

Celle-ci a porté sur 43 malades, mais le tirage au sort a fait que 26 d'entre eux ont reçu les comprimés S et 17 les comprimés B.

Parmi les 26 malades ayant reçu l'association S, 14 l'ont eue à la dose de 1 comprimé et 12 à celle de 2 comprimés. Parmi les 17 malades ayant reçu l'association B, 8 l'ont eue à la dose de 1 comprimé et 9 à celle de 2 comprimés.

Ceci s'explique du fait que l'on s'est très vite aperçu que, pour les deux associations, il était nécessaire d'augmenter la dose en fonction du poids corporel du malade, un seul comprimé étant insuffisant chez un adulte de constitution normale et en bon état de nutrition (poids $>$ 60 kg).

Comparaison entre les deux associations :

a) Malades ayant reçu 1 comprimé :

	Qualité du sommeil			Etat au réveil	
	bon	léger	mauvais	calme ou euphorique	agité ou anxieux
Comprimés S (14)	9 env. 64 %	3 env. 22 %	2 env. 14 %	11 env. 78 %	3 env. 22 %
Comprimés B (8)	2 25 %	4 50 %	2 25 %	3 37,5 %	5 62,5 %

b) Malades ayant reçu 2 comprimés :

	Qualité du sommeil			Etat au réveil	
	bon	léger	mauvais	calme ou euphorique	agité ou anxieux
Comprimés S (12)	12	0	0	12	0
Comprimés B (9)	5	4	0	4	5

De l'étude de ces résultats, il ressort que :

1° *A la dose de 1 comprimé :*

— l'association S s'est montrée insuffisante quant à la qualité du sommeil dans 36 % des cas et a donné un réveil agité ou anxieux dans 22 % des cas ;

— l'association B s'est montrée insuffisante quant à la qualité du sommeil dans 75 % des cas et a donné un réveil agité et anxieux dans 62,5 % des cas.

2° *A la dose de 2 comprimés :*

— l'association S a procuré *dans tous les cas* un bon sommeil et un réveil calme et même euphorique dans 2 cas ;

— l'association B est restée insuffisante quant à la qualité du sommeil dans 44 % des cas et le réveil a été anxieux dans 56 % des cas.

Ces résultats sont nettement en faveur des comprimés S qui se sont révélés être l'association vinbarbital-sécobarbital.

II. — Expérimentation « à découvert » de l'association vinbarbital-sécobarbital

Chez les 10 malades ayant reçu soit 1 comprimé, soit 2 comprimés (posologie établie suivant le poids corporel), 7 ont eu un bon sommeil, 3 un sommeil un peu léger avec plusieurs réveils suivis de réendormissement. Le réveil du lendemain matin a été calme, et même euphorique, dans 7 cas. Dans 1 cas, il y a eu une légère somnolence. Dans 1 cas, la malade était un peu anxieuse et, dans un autre, un peu agitée.

Ces résultats confirment ceux obtenus avec l'expérimentation « en double aveugle » et montrent l'effet bénéfique des comprimés associant vinbarbital-sécobarbital sur le sommeil des malades, à la veille d'une intervention, et leur influence favorable sur l'état au réveil faisant disparaître l'anxiété qu'engendre habituellement l'imminence d'une opération.

III. — Tolérance

Il est important de noter que nous n'avons jamais rencontré chez ces 53 malades aucun symptôme d'intolérance, quelle que soit la posologie et quelle que soit l'association utilisée : vinbarbital-sécobarbital ou amobarbital-sécobarbital.

En particulier, il n'y eut aucun phénomène de dépression respiratoire ou de chute tensionnelle, ce qui est important avant une anesthésie générale.

Conclusions

L'objet de notre travail a été de comparer l'utilisation en prémédication anesthésique, par voie buccale, de deux associations constituées chacune de deux barbituriques, dérivés substitués en C_5 de l'acide barbiturique ou malonylurée :

— La première association comprenait l'allyl-5 (méthyl-1 butyl)-5 malonylurée ou sécobarbital (0,05 g par comprimé), et l'éthyl-5 (méthyl-1 butényl-1)-5 malonylurée ou vinbarbital (0,10 g par comprimé);

— La deuxième association comprenait l'allyl-5 (méthyl-1 butyl)-5 malonylurée ou sécobarbital (0,07 g par comprimé), et l'isoamyl-5 éthyl-5 malonylurée ou amobarbital (0,05 g par comprimé).

Après avoir étudié dans la première partie de notre travail les publications déjà faites à ce sujet, nous avons administré à 53 malades l'une des deux associations.

Dans 43 cas, la technique « double aveugle » a été utilisée ; parmi ces malades, 26 ont reçu l'association sécobarbital-vinbarbital et 17 l'association sécobarbital-amobarbital.

Dans les 10 autres cas, on a donné l'association connue à l'avance : sécobarbital + vinbarbital.

Le mélange était administré la veille au soir de l'intervention, par voie buccale, sous forme de comprimés dosés à : vinbarbital 0,10 g + sécobarbital 0,05 g, ou : amobarbital 0,05 g + sécobarbital 0,07 g.

Les malades devaient être opérés sous anesthésie générale, les interventions portant sur l'abdomen, le sein ou les membres. Les poids allaient de 44 à 84 kg, les âges de seize ans et demi à soixante-quinze ans.

La posologie fut de 1 à 2 comprimés selon le poids du malade ; nous devions nous apercevoir par la suite que la dose de 1 comprimé était, pour les deux associations, habituellement insuffisante.

L'analyse clinique que nous avons faite, selon le protocole détaillé dans la deuxième partie de notre travail, fait apparaître que, à la dose de 2 comprimés :

— l'induction du sommeil se produit assez rapidement après la prise des comprimés, ce qui s'explique par la présence du sécobarbital dans les deux associations (le vinbarbital et l'amobarbital ayant une action d'apparition plus lente et de durée plus longue);

— l'association avec le vinbarbital semble amener un réveil matinal plus calme, les malades paraissant nettement moins anxieux avant l'intervention que ceux ayant reçu l'autre association. On a même observé, pour trois d'entre eux, un certain état d'euphorie au réveil.

L'anesthésie générale, précédée d'une prémédication intra-musculaire (ce qui ne permet pas d'imputation causale), ne donna aucune manifestation de dépression cardio-respiratoire à l'induction, ni de période d'agitation au réveil.

Enfin, nous n'avons pas observé de manifestations cutanées, ventilatoires ou cardio-vasculaires, ce qui nous permet de dire que, dans le cadre de notre modeste série de cas, la tolérance de ces associations barbituriques fut bonne.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
VOURC'H

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

Bibliographie

1. Bernstine. — *Am. J. of Obst. Gyn.*, 1945, **45**, 851-856.

2. Boddie, Lewis. — *Southern Med. J.*, 1948, **41**, 820-829.

3. Carmichael (E.). — Tolérance croisée mutuelle et étude de tolérance avec le pentobarbital et le vinbarbital. (*Anesthesiology*, 1948, **9**, 418 et 532-536.)

4. Carmichael (E.), Thompson (W.). — Effet de l'administration répétée de vinbarbital au cobaye. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, **46**, 233-235.)

5. Cope, Hancock. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 776.

6. Davidoff (E.). — Etude du vinbarbital en psychiatrie. (*Psychiatric Quaterly*, 1941, **15**, n° 2, 370.)

7. Davidson. — *Southern Med. J.*, 1945, **38**, 79.

8. Evans, Denver. — *Am. J. of Obst. Gyn.*, 1944, **47**, 831.

9. Fouks (L.), Mathis (P.), Périvier (E.). — Essais cliniques en psychiatrie d'un nouveau barbiturique, le 5 éthyl-5 (1 méthyl 1 butényl) malonylurée, associé au sécobarbital. (*Semaine des Hôpitaux*, 1966, 42, **22**, 1404-1406.)

10. Gruber (C.), Keyser (G.). — Réponse du cœur isolé de grenouille à différents barbituriques. (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1946, **87**, 104-108.)

11. Hendrix (J.). — Etude de deux nouveaux barbituriques à substitution vinylique. (*J. Pharm. Exp. Thérap.*, 1940, **68**, 22-34.)

12. Hendrix (J.P.). — Etude clinique du vinbarbital. (*Am. J. Med Science*, 1942, **204**, 93-101.)

13. Holok. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1934, **19**, 1191.

14. Lewis, Tenn. — *Am. J. of Obst. Gyn.*, 1944, **51**, 395-402.

15. Lorhan (Ph.). — *Anesthesiology*, 1944, **5**, 370-379.

16. Marvin (F.W.). — *Anesthésie et Analgésie*, juillet-août 1942.

17. Masson (G.), Beland (E.). — Rôle du foie et du rein dans la durée de l'anesthésie due aux barbituriques. (*Anesthesiology*, 1945, **6**, 483-490.

18. Peoples (S.), Carmichael (E.). — Effet du vinbarbital sur le métabolisme respiratoire du singe Rhésus. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, **48**, 381-384.)

19. Way. — *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1946, **87**, 265.

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris XIV^e^